

PROFIL ALBUMINURIA FASE AKUT DAN PASCA FASE AKUT STROKE ISKEMIK DAN DALAM HUBUNGANNYA DENGAN BEBERAPA FAKTOR RISIKO

KARYA AKHIR



Peneliti:

Diah Mustika Hesti Windrati

Pembimbing:

dr. Endang Kustiowati Sp.S(K)

dr. Amin Husni, MSc, Sp.S(K)

**BAGIAN / SMF ILMU PENYAKIT SARAF
FAKULTAS KEDOKTERAN UNDIP / RS Dr. KARIADI
SEMARANG
2003**

KARYA AKHIR

PROFIL ALBUMINURIA PADA FASE AKUT DAN PASCA FASE AKUT STROKE ISKEMIK DAN DALAM HUBUNGANNYA DENGAN BEBERAPA FAKTOR RISIKO

Diajukan oleh:

Dr Diah Mustika Hesti Windrati

Mahasiswa PPDS I Ilmu Penyakit Saraf

Fakultas Kedokteran UNDIP / RS Dr. Kariadi Semarang

Telah disetujui:



dr. Amin Hushi, M.Sc, Sp.S(K)
NIP. 130 529 449



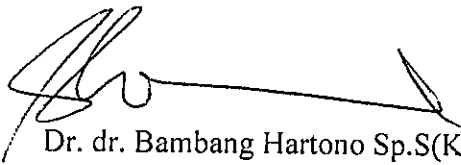
dr. Endang Kustiowati, Sp.S(K)
NIP. 140 161 149

Pembimbing



dr. M Noerjanto, Sp.S(K)
NIP. 130 3505 524

Ketua Bagian
Ilmu Penyakit Saraf



Dr. dr. Bambang Hartono Sp.S(K)
NIP. 130 701 411

Ketua Program Studi
Ilmu Penyakit Saraf

KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur terpanjatkan kehadirat Allah Subhanahu Wata'ala, berkat rahmat dan karuniaNya, kami dapat menyelesaikan laporan penelitian akhir dengan judul: "PROFIL ALBUMINURIA PADA FASE AKUT DAN PASCA FASE AKUT STROKE ISKEMIK DAN DALAM HUBUNGANNYA DENGAN BEBERAPA FAKTOR RISIKO". Penelitian ini merupakan salah satu persyaratan dalam menempuh Program Pendidikan Dokter Spesialis –I di Bagian Ilmu Penyakit Saraf Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang.

Kami menyadari sepenuhnya bahwa tugas dalam menempuh pendidikan ini dapat terlaksana dengan baik berkat bimbingan, pengarahan, dorongan semangat, sumbangan pemikiran dan bantuan lain yang amat berharga dari berbagai pihak. Pada kesempatan ini kami menyampaikan rasa terima kasih dan penghargaan yang tinggi kepada yang terhormat :

1. Laksamana TNI Bernard Kent Sondakh, selaku Kepala Staf TNI Angkatan Laut, yang telah memberikan kesempatan bagi kami untuk dapat mengikuti tugas belajar di bidang Ilmu Penyakit Saraf di Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang.
2. Prof. Dr Kabul Rachman, SpKK(K), selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang, yang telah memberikan kesempatan untuk dapat mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis-I di Bagian Ilmu Penyakit Saraf.
3. Dr. H. Gatot Suharto, MMR, Mkes, selaku Direktur RS Dr. Kariadi Semarang, atas fasilitas yang diberikan selama mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis-I Ilmu Penyakit Saraf.
4. Dr. M. Noerjanto, SpS(K), selaku Ketua Bagian/ SMF Ilmu Penyakit Saraf FK UNDIP/ RS Dr. Kariadi Semarang, yang telah banyak memberikan arahan selama kami mengikuti pendidikan spesialisasi di Bagian Ilmu Penyakit Saraf.
5. DR.Dr. Bambang Hartono, SpS(K), selaku Ketua Program Studi Ilmu Penyakit Saraf FK UNDIP/ RS Dr. Kariadi Semarang, yang telah memberikan dorongan semangat agar kami dapat menyelesaikan pendidikan spesialisasi dengan baik.

6. Dr. Endang Kustiowati, SpS(K), selaku pembimbing konsultan penelitian , yang banyak memberikan dorongan semangat, petunjuk dan koreksi mulai dari awal hingga akhir penelitian.
7. Dr. Amin Husni, SpS (K), MSc, selaku pembimbing konsultan penelitian, yang banyak memberikan nasehat, saran dan petunjuk yang sangat membantu dalam menyelesaikan tugas ini.
8. Dr. Hartono, selaku pembimbing statistik penelitian ini, yang telah banyak membantu dalam mengolah dan menganalisis data sampai selesainya laporan ini.
9. Seluruh Staf Pengajar di Bagian Ilmu Penyakit Saraf yang telah memberikan ilmu selama kami mengikuti pendidikan spesialisasi.
10. Semua sejawat residen dan seluruh perawat ruang B1 Saraf, poliklinik 157 dan EEG-EMG atas segala bantuan dan kerjasama yang baik selama kami mengikuti pendidikan spesialisasi.
11. Ibu Dwi Yuli Astuti, bapak Sibud, bapak Jaya, bapak Thoib, atas segala bantuannya selama ini.
12. Ayahanda **Moechdi Winarso Kusuma Sugondo** dan ibunda terkasih, serta keluarga besar mertua yang selama ini terus mendoakan dan banyak memberikan dorongan moral agar kami dapat segera menyelesaikan pendidikan PPDS-1.
13. Suami tercinta **Taufik Agustom** dan anak-anakku tersayang **Achmad Naufal Tsaqib** dan **Nabilah Zain Permata** yang dengan penuh kesabaran dan ketabahan luar biasa, dengan setia mendampingi, membantu dan memberikan dorongan semangat tanpa henti bagi saya untuk tidak mudah putus asa dalam meraih cita-cita.

Semoga Allah Yang Maha Pengasih dan Maha Penyayang selalu bersama kita dan senantiasa melimpahkan rahmat dan karuniaNya kepada kita semua. Amin.

Semarang, Desember 2003

Diah Mustika Hesti Windrati

DAFTAR ISI

	Halaman
Halaman judul	i
Lembar pengesahan	ii
Kata pengantar	iii
Daftar isi	v
Daftar tabel dan gambar	vii
Daftar lampiran	viii
Abstrak	ix
BAB I. PENDAHULUAN	
1.1. Latar belakang	1
1.2. Masalah penelitian	3
1.3. Tujuan penelitian	3
1.4. Manfaat penelitian	3
1.5. Ruang lingkup	3
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA	
2.1. Definisi mikroalbuminuria	4
2.2. Anatomi dan fisiologi ginjal normal	4
2.3. Patofisiologi mikroalbuminuria	7
2.3.1. Mekanisme glomeruler dan tubuler	7
2.3.2. Proteinuri menyebabkan kerusakan tubulus	7
2.4. Peran hipertensi terhadap mikroalbuminuria	8
2.5. Peran Diabetes Mellitus terhadap mikroalbuminuria	9
2.5.1. Penebalan membrana basalis pembuluh darah kapiler	9
2.5.2. Gangguan hemodinamik	11
2.5.3. Perubahan viskositas darah dan fungsi trombosit	11
2.6. Patofisiologi Stroke Iskemik	11
2.6.1. Aliran darah otak sehat	11
2.6.2. Iskemik Otak	12
2.6.3. Aterogenesis	13

2.6.4. Trombosis	15
2.7. Stroke Iskemik dengan mikroalbuminuria	16
2.8. Bagan kerangka teori	18
2.9. Bagan kerangka konsep	19
BAB III. METODA PENELITIAN	
3.1. Jenis dan rancangan	20
3.2. Kelompok subyek	20
3.2.1. Kriteria inklusi	20
3.2.2. Kriteria eksklusi	20
3.3. Populasi dan jumlah sampel	20
3.4. Hipotesis penelitian	21
3.5. Definisi operasional	21
3.6. Prosedur penelitian	21
3.7. Analisis data	22
3.8. Jadwal penelitian	22
BAB IV. HASIL PENELITIAN	23
BAB V. PEMBAHASAN	27
BAB VI. KESIMPULAN DAN SARAN	30
DAFTAR PUSTAKA	31

DAFTAR TABEL DAN GAMBAR

Tabel dan gambar	Halaman
Gambar 1 Glomerulus ginjal	4
Gambar 2 Dinding kapiler glomerulus	6
Gambar 3 The role of hypertension in progression of renal disease	9
Gambar 4 Atherosclerosis Timeline	14
 Tabel 1 Karakteristik variabel-variabel penelitian	 24
Tabel 2 Ketidakbermaknaan kadar albuminuria diperjelas dengan hasil uji Wilcoxon Signed Ranks Test	 24
Tabel 3 Kemaknaan variabel-variabel yang diuji dengan tes One-Sample Kolmogorov-Smirnov	 25
Tabel 4 Hubungan antara albuminuria dengan beberapa faktor risiko stroke yang diuji dengan <i>Kendall's tau-b Correlation</i>	 26

DAFTAR LAMPIRAN

Persetujuan untuk berpartisipasi dalam penelitian

Kuesioner

Descriptives

Wilcoxon Signed Ranks Test

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

Kendall's tau-b Correlation

ABSTRAK

Profil Albuminuria pada fase akut dan pasca fase akut stroke iskemik dan dalam hubungannya dengan beberapa faktor risiko

Diah Mustika H.W, Endang K, Amin H

Bagian Ilmu Penyakit Saraf Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/ RS Dr. Kariadi Semarang

LATAR BELAKANG Stroke merupakan penyebab kematian ketiga serta kecacatan utama pada usia diatas 45 tahun. Proses yang mendasari adalah aterosklerosis, secara dini ditandai dengan disfungsi endotel. Aterosklerosis terjadi secara menyeluruh diantaranya di glomerulus ginjal sehingga disfungsi endotel menyebabkan peningkatan permeabilitas membran, dilihat dengan pemeriksaan mikroalbuminuria. Mikroalbuminuria merupakan prediktor komplikasi diabetes mellitus, hipertensi dan populasi umum juga sebagai faktor risiko independen yang kuat penyakit kardiovaskuler.

TUJUAN Untuk mengetahui apakah sudah terdapat perubahan permeabilitas membran endotel dan menunjukkan beberapa faktor risiko stroke yang lain berhubungan dengan perubahan albuminuria pada pasien stroke iskemik.

RANCANGAN DAN METODE Penelitian observasional prospektif. Dilakukan terhadap pasien rawat inap di ruang B 1 Saraf RS Dr. Kariadi Semarang yang telah didiagnosis sebagai stroke iskemik secara baku emas. Pasien yang masuk kriteria penelitian dilakukan pengambilan darah dan urin tampung 24 jam. Pengambilan urin tampung dilakukan dua kali yaitu pada hari ke-3 dan ke-10 onset. Untuk mengetahui perbedaan albuminuria fase akut dan pasca fase akut stroke iskemik digunakan uji *Wilcoxon Signed Ranks*, sedang hubungannya dengan beberapa faktor risiko dilakukan uji korelasi *Kendall's tau-b*.

HASIL Didapatkan lima puluh delapan sampel dengan usia rata-rata $57,32 \pm 9,99$ tahun. Albuminuria fase akut $89,71 \pm 85,81$ mg/ 24 jam. Albuminuria pasca fase akut $93,37 \pm 89,16$ mg/ 24 jam. Uji *Wilcoxon Signed Ranks* menunjukkan nilai ketidakhaknaan dengan Sig. 0,304. Didapatkan korelasi yang bermakna dengan tekanan darah sistolik dan diastolik. Tidak didapatkan kemaknaan dengan umur, kolesterol, kolesterol LDL, dan trigliserida.

KESIMPULAN Albuminuria berhubungan bermakna dengan tekanan darah sistolik dan diastolik, sedang umur, kolesterol, kolesterol LDL dan trigliserida tidak menunjukkan hubungan yang bermakna.

Kata kunci: Stroke iskemik, mikroalbuminuria, faktor risiko

BAB I

PENDAHULUAN

I.1. LATAR BELAKANG

Stroke atau disebut juga serangan otak (*brain attack*) merupakan penyebab kematian ketiga setelah penyakit jantung dan kanker serta penyebab kecacatan utama pada kelompok usia diatas 45 tahun.¹

Secara garis besar stroke iskemik disebabkan oleh tiga faktor, yaitu pembuluh darah (vaskuler), jantung dan substrat darah itu sendiri. Salah satu yang terpenting adalah faktor aterosklerosis yang mengganggu homeostasis vaskuler. Terdapat dua proses yang dapat menimbulkan stroke iskemik akibat aterosklerosis, yaitu trombosis, dengan cara tersumbatnya arteri-arteri besar, khususnya arteri karotis interna, arteri serebri media, arteri basilaris. Meskipun dapat juga mengenai arteri-arteri kecil misal terjadi pada stroke lakuner, vena-vena atau sinus venosa intrakranial. Proses lain melalui emboli, terjadi bila arteri serebral mendadak tersumbat oleh trombus dari jantung, arkus aorta atau arteri-arteri besar lain.²

Proses terbentuknya trombus dianggap diawali dengan kerusakan endotel pembuluh darah yang akan menyebabkan terjadinya aterosklerosis. Aterosklerosis secara dini ditandai dengan disfungsi endotel yang berkorelasi dengan peningkatan faktor von Willebrand. Oleh karena pada saat endotel pembuluh darah rusak akan menyebabkan senyawa proagregat dan prokoagulan subendotel terpapar ke sirkulasi darah, yaitu pelepasan faktor von Willebrand di endotel dan pelepasan kolagen mikrofibril. Faktor von Willebrand ini diperlukan untuk adhesi trombosit di subendotelial. Selain terjadi di otak dan jantung, aterosklerosis dapat terjadi pula di glomerulus ginjal, dimana disfungsi endotel menyebabkan peningkatan permeabilitas membran dengan akibat protein/ albumin menembus membran glomerulus.^{3,4} Dengan

demikian diasumsikan untuk menilai adanya disfungsi endotel di otak yang dihubungkan dengan peningkatan permeabilitas membran dapat dilakukan dengan melihat adanya peningkatan permeabilitas membran di ginjal menggunakan pemeriksaan mikroalbuminuria .

Mikroalbuminuria didefinisikan sebagai peningkatan ekskresi albumin dalam urin, terdeteksi dengan menggunakan *immunoassay* yang sensitif.⁵ Hal ini telah digunakan selama bertahun-tahun sebagai prediktor *incipient nephropathy* pada pasien-pasien diabetes mellitus.⁶ Data berbagai penelitian yang dilakukan dalam dua dekade penelitian ini mewujudkan mikroalbuminuria bukan saja merupakan prediktor komplikasi diabetes mellitus, penderita hipertensi maupun populasi umum (non diabetik), tetapi juga sebagai faktor risiko independen yang kuat penyakit kardiovaskuler.⁷

Mikroalbuminuria dapat pula dijumpai pada variasi inflamasi lain seperti meningitis bakterial,⁸ artritis rheumatoid,⁹ *inflammatory bowel disease*,¹⁰ pankreatitis akut,¹¹ post trauma *respiratory distress syndrome* pada dewasa,¹² dan pembedahan ginjal.¹³ Mikroalbuminuria dapat dideteksi beberapa jam setelah infark miokard akut.¹⁴

Sowers,dkk (2001) menyebutkan adanya hubungan mikroalbuminuria dengan faktor risiko kardiovaskuler seperti hiperglikemi, hipertensi, merokok, dislipidemia, resistensi insulin, dan obesitas. Mikroalbuminuria merupakan bagian dari sindroma metabolik.¹⁵

Berdasar asumsi tersebut diatas penulis mencoba untuk mencari adakah perbedaan kadar albuminuria pada fase akut dan pasca fase akut dan dalam hubungannya dengan beberapa faktor risiko stroke yang lain.

I.2. MASALAH PENELITIAN

Apakah terdapat perbedaan kadar albuminuria pada fase akut dibanding pasca fase akut yang menggambarkan peningkatan permeabilitas membran endotel dan bagaimanakah hubungannya dengan beberapa faktor risiko stroke yang lain?

I.3. TUJUAN PENELITIAN

1. Untuk mengetahui sudah terdapat perubahan permeabilitas membran endotel.
2. Menunjukkan beberapa faktor risiko stroke yang lain berhubungan dengan perubahan albuminuria pada pasien stroke iskemik.

I.4. MANFAAT PENELITIAN

1. Mikroalbuminuria dapat digunakan sebagai petanda yang mempunyai potensi berulangnya stroke iskemik.
2. Mikroalbuminuria dapat digunakan dalam skrining dan evaluasi pasien-pasien hipertensi, diabetes mellitus dan dislipidemia sehingga dapat menurunkan angka kejadian kardioserebrovaskuler.

I.5. RUANG LINGKUP

Penelitian dilakukan di ruang B1 Saraf Rumah Sakit Dokter Kariadi Semarang, mulai bulan Nopember 2002 sampai dengan Juni 2003.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

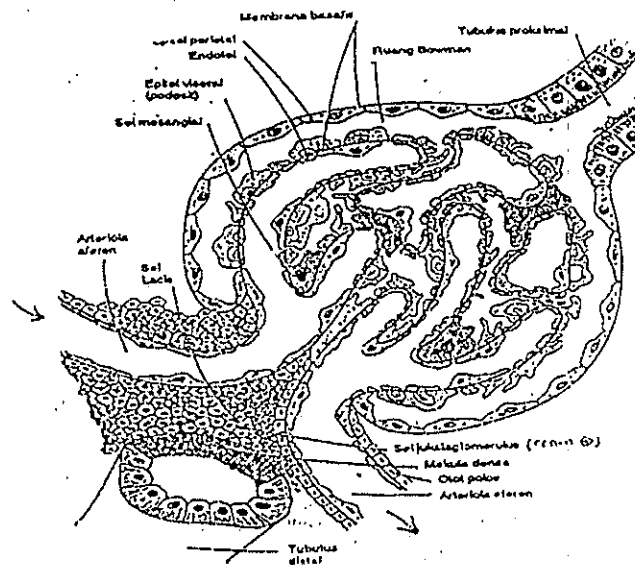
II.1. Definisi mikroalbuminuria

Konsep mikroalbuminuria berasal dari bidang diabetologi yang mendefinisikan sebagai keadaan ekskresi albumin dalam urin 30-300 mg/hari (20-200 μ gr/menit atau 20-200 mg/L atau ratio albumin/ kreatinin > 2 mg/mmol). Definisi ini berdasarkan kemampuan untuk memprediksi nefropati diabetika.¹⁶

II.2. Anatomi dan fisiologi ginjal normal

Ginjal adalah organ yang berfungsi mengatur keseimbangan cairan tubuh, elektrolit, dan asam basa dengan cara filtrasi, reabsorpsi dan sekresi. Juga mengeluarkan hasil – hasil metabolisme dan zat-zat kimia asing, selain mensekresi renin dan vitamin D.

Gb.1¹⁷



Gambar 1. Glomerulus ginjal (dikutip dari Lorraine Wilson)¹⁷

Unit fungsional ginjal adalah nefron, terdiri dari Kapsula Bowman, yang mengitari rumbai kapiler glomerulus, tubulus kontortus proksimal, ansa henle dan tubulus kontortus

distal, selanjutnya menggabungkan diri ke duktus pengumpul. Glomerulus merupakan sebuah jaringan kapiler, mengandung lebih dari 50 cabang-cabang paralel kapiler yang saling beranastomosis. Dinding glomerulus ini terdiri dari endotel tipis, membrana basalis, epitel viseral. Membrana basalis terletak antara endotel dan epitel viseral. (gb.1)

Membrana basalis glomerulus dapat menjadi sawar selektif, baik untuk molekul besar maupun untuk muatan molekul bagi aliran makromolekul. Oleh karena membrana ini selain memiliki pori-pori membran yang dapat dilewati oleh molekul yang mempunyai besar molekul kurang dari 68 dalton, juga terdiri dari berbagai macam glikoprotein, termasuk kolagen type IV dan V, laminin, fibronectin dan glikosaminoglikan yang kaya akan heparan sulfat yang bermuatan negatif. Bagian anionik ini penting perannya dalam menentukan golongan muatan secara selektif pada sawar filtrasi. Sel-sel epitel viseral (podosit) memiliki prosesus sitoplasmik panjang, membentuk pedikel prosesus, sangat erat hubungannya dengan membrana basalis glomerulus. Ruangan diantara pedikel prosesus disebut celah filtrasi atau *slit diaphragma*. Pedikel prosesus mempunyai permukaan bermuatan negatif kaya akan asam sialik, penting untuk mempertahankan fungsi dan struktur normal dari sawar filtrasi. (gb.2)

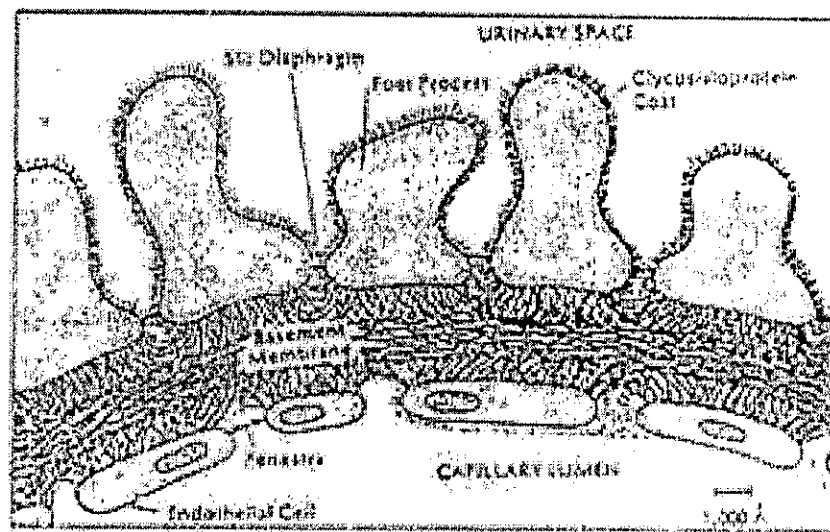
Proses filtrasi pada glomerulus disebut ultrafiltrasi glomerulus, karena filtrat primer mempunyai komposisi sama seperti plasma kecuali makroprotein. Sel darah dan molekul-molekul besar seperti protein tertahan oleh pori-pori membrana filtrasi oleh karena sifat selektif membrana tersebut.

Apabila lapisan anion di permukaan berpindah/ hilang, akan menyebabkan hilangnya kemampuan seleksi berdasarkan muatan, demikian pula bila terjadi perubahan/ kerusakan terhadap seleksi ukuran filtrasi. Hal ini tampak pada berbagai keadaan mikroalbuminuria/ proteinuria. Pada keadaan febris, sindroma nefrotik dengan kelainan minimal akan terjadi perubahan/ pergeseran lapisan ion, sedang pada nefropati diabetikum dan glomerulonefropati membranosa terjadi perubahan, baik pada sawar selektif muatan maupun ukuran.

Perubahan-perubahan hemodinamik intrarenal dapat mempengaruhi selektifitas glomerulus dengan akibat proteinuria. Peningkatan laju filtrasi glomerulus akan mengakibatkan peningkatan aliran plasma glomerulus dan tekanan hidrostatik. Perubahan-perubahan ini menimbulkan keadaan hiperfiltrasi dan hipertensi intraglomeruler akan menyebabkan terjadinya kerusakan kapiler glomerulus dan menimbulkan proteinuria, misal pada hipertensi dan diabetes mellitus.

Mesangium dipisahkan dari lumen kapiler oleh endotelium. Mesangium tersebut mengandung sel-sel mesangial dan dikelilingi oleh matriks mesangial. Sel-sel mesangial memberikan dukungan struktural bagi lengkung kapiler. Sel-sel tersebut mengandung sejumlah serat dan memiliki daya kontraksi. Kontraksi sel membatasi filtrasi mungkin dengan mengurangi daerah filtrasi glomerulus. Kontraksi ini dirangsang oleh angiotensin II, vasopresin, arginin, dan tromboksan, dan merupakan suatu respon yang dihambat oleh prostaglandin E₂ (PGE₂)^{18,19,20}

Gb.2²¹



Gambar 2. Dinding kapiler glomerulus (dikutip dari William FB dan Robert Rej)²¹

II.3. Patofisiologi mikroalbuminuria

II.3.1 Mekanisme glomeruler dan tubuler

Hubungan antara ekskresi albumin dan permeabilitas vaskuler menjadikan ekskresi albumin dalam urin lebih sensitif terhadap kondisi/ proses inflamasi termasuk penyakit kardiovaskuler. Ginjal sebagaimana disebutkan diatas merupakan organ ideal untuk menjelaskan sejumlah kecil perubahan permeabilitas vaskuler sistemik. Glomerulus menerima 25% dari curah jantung (*cardiac output*). Dari 70 kg albumin yang melewati ginjal selama 24 jam, kurang lebih 0,01% mencapai ultrafiltrasi glomerulus, yakni kurang lebih 7 gr per 24 jam dan kemudian masuk tubulus renalis.^{22,23,24} Hampir semua albumin yang difiltrasi, direabsorbsi oleh tubulus proksimalis melalui mekanisme endositotik yang berkapasitas rendah dan berafinitas tinggi²⁵ dan hanya 10-30 mg per 24 jam yang terdapat dalam urin. Dengan asumsi bahwa 7 gr albumin difiltrasi setiap 24 jam, 1% meningkat pada kondisi permeabilitas vaskuler sistemik sebagai respon keadaan inflamasi sehingga menghasilkan tambahan 70 mg albumin yang melewati filtrasi. Ketika mekanisme tubuler pada reabsorbsi albumin mendekati saturasi, ekskresi albumin dalam urin akan meningkat dari 30 menjadi kurang lebih 100 mg/ 24 jam.^{26,27}

II.3.2 Proteinuri menyebabkan kerusakan tubulus

Ketika tubulus terekspos protein berlebih akan terjadi reabsorbsi protein berlebih pula, sehingga tubulus menjadi reaktif, akan mensekresi sitokin dan kemokin yang kemudian mengaktifkan makrofag. Kemokin merangsang fibroblas, matriks protein, dan meningkatkan deposit kolagen. Secara bersama-sama semua ini menyebabkan fibrosis interstitial, inflamasi, penyakit ginjal progresif.²⁸ Perkembangan dan progresifitas sklerosis ditentukan oleh interaksi kompleks mekanisme perubahan hemodinamik intraglomeruler, modulasi kerusakan glomerulus, *action growth factor*. Interaksi ini menentukan keseimbangan pertumbuhan sel (antara proliferasi dan apoptosis, akumulasi matriks dan degradasi). Sklerosis glomeruler dapat dihambat dengan jalan menghambat mekanisme dan meningkatkan proses degradasi

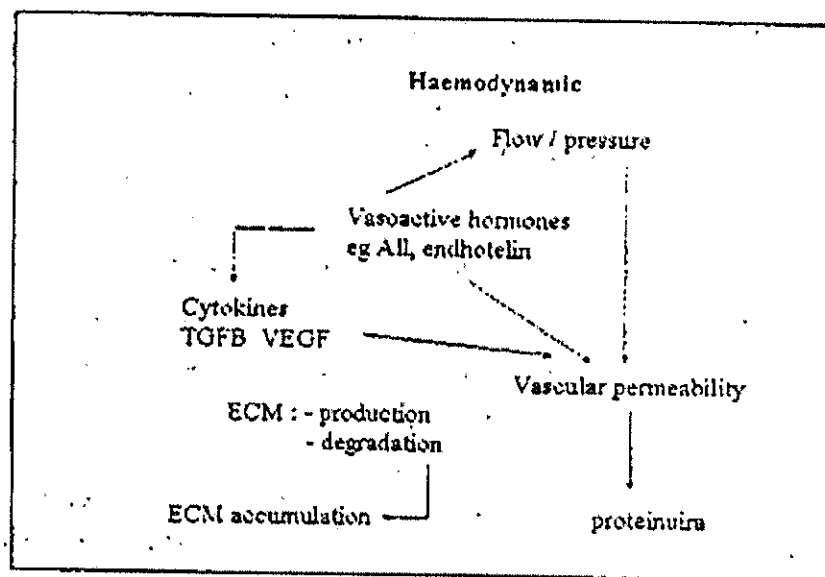
(meningkatkan aktifitas proteolitik dan menghambat *down regulation* degradasi matriks). Proses ini tidak lepas dari peran hormon Angiotensin II.^{28,29}

II.4 Peran hipertensi terhadap mikroalbuminuria

Hipertensi merupakan *central factor* yang menyebabkan kerusakan ginjal. Aktivasi sistim renin angiotensin aldosteron (RAA), berperan pada sistim hormonal dalam mekanisme regulasi tekanan darah, dikenal melalui efek endokrin, parakrin dan intrakrin dalam ginjal dari efek Angiotensin II.

Mekanisme autoregulasi tekanan intraglomeruler ditentukan oleh 3 hal, yakni *mean arterial pressure* (MAP), resistensi relatif arteriole aferen dan eferen.

Sebagai respon initial terhadap peningkatan MAP, resistensi arteriole aferen meningkat untuk mencegah transmisi peningkatan tekanan darah sistemik ke kapiler glomerulus, dan resistensi arteriole eferen juga turun. Hal ini agar peningkatan tekanan hidrostatik minimal dan *renal plasma flow* konstan, sehingga filtrasi baik. Pada saat gagal mempertahankan mekanisme otheregulasi, maka sisa nefron yang normal akan melakukan adaptasi untuk meningkatkan filtrasi. Tekanan arteriole aferen dan eferen berkurang, filtrasi/GFR meningkat, namun MAP diteruskan ke glomerulus, berakibat tekanan intraglomeruler makin meningkat sehingga terjadi hipertensi intraglomeruler, filtrasi protein meningkat dan terjadi perubahan hemodinamik intraglomeruler. Ini menyebabkan perubahan struktur kapiler dan kerusakan menjadi progresif. Sisa nefron (fungsional nefron) akan kompensasi dengan hipertropi. Hipertropi dan hipertensi intraglomeruler meningkatkan *wall tension* kapiler yang meningkatkan aktivasi *inflammatory cell*, *growth factor*, apoptosis dan kerusakan endotel. Proses ini mengakibatkan ekspansi matriks pada glomerulus yang sehat dan sel tubulus, dan berakhir dengan pembentukan *scarring* dan fibrosis interstitial (nefrosklerosis).^{29,30}



The role of hypertension in progression of renal disease. (www.hdcn.com)

II.5 Peran Diabetes Mellitus terhadap mikroalbuminuria

Secara garis besar terdapat tiga kelainan yang mendasari kelainan angiopati akibat diabetes mellitus, yakni penebalan membrana basalis pembuluh darah kapiler, perubahan hemodinamik, perubahan viskositas darah dan fungsi trombosit.

II.5.1. Penebalan membrana basalis pembuluh darah kapiler.

Mekanisme penebalan membrana basalis pembuluh darah kapiler glomerulus ginjal belum diketahui secara pasti, diduga akibat pengaruh hiperglikemi. Hiperglikemi menyebabkan reaksi metabolisme untuk transformasi sorbitol (*osmotic polyol*) yaitu glukosa yang direduksi dengan bantuan enzim aldose reduktase untuk menjadi fruktosa menjadi lambat, sehingga sorbitol tertimbun dalam jaringan. Sorbitol intra sel tersebut memiliki potensi osmotik, kemungkinan memainkan peran dalam patogenesis angiopati. Defek metabolik ini disebut *polyol pathway*³¹

Glukosa terikat pada protein oleh reaksi kimia non-enzimatik. Proses ini dimulai dengan glukosa menempel pada gugus asam amino, berlanjut melalui serangkaian reaksi dengan terbentuknya *Amadori products*, dan berakhir sebagai *advanced glycosilation end*

products (AGE) yang bersifat irreversibel. Reaksi glikosilasi ini terjadi pada *long lived protein* misal jaringan kolagen dan membrana basalis. Salah satu AGE pada diabetes mellitus adalah 2-furoyl-4(5)-(2-furanyl)-1-H-imidazole atau FFI yang terdapat pada jaringan tubuh. Dalam proses glikosilasi ini terbentuk suatu radikal bebas yaitu *oxidizing intermediate*, yang terjadi dari oto-oksidasi glukosa, bersifat *highly reactive oxidants* dan mempunyai efek sitotoksik seperti denaturasi dan agregasi.^{31,32}

Sel-sel endotel pembuluh darah memproduksi prostaglandin dan *endothelium-derived relaxing factor* (EDRF) berpotensi menghambat adhesi trombosit pada dinding pembuluh darah dan sebagai *modulating vascular tone*. Hubungan antara mekanisme ini dengan defek metabolik diabetes belum dapat dijelaskan, diduga diabetes menekan produksi EDRF.^{31,32}

Peningkatan permeabilitas kapiler yang dipacu oleh FFI melalui suatu proses biokimiawi kompleks yang merubah sifat sel melalui efek sitotoksik dianggap merupakan sebab angiopati ini. Permeabilitas kapiler tidak hanya tergantung pada integritas sel tetapi juga dipengaruhi oleh pertahanan muatan ion-ion. Pada membrana basalis kapiler terdapat molekul-molekul proteoglikan bermuatan negatif. Anion proteoglikan tersebut jumlahnya sangat berkurang pada diabetes. Akibat reaksi glikosilasi non enzimatis akan memperlemah *binding capacity* antara anion tersebut dengan jaringan kolagen dan membrana basalis pembuluh darah, mengakibatkan lepasnya molekul-molekul protein bermuatan negatif seperti albumin, yang menembus membrana basalis menuju ekstrasvaskuler. Salah satu manifestasi kliniknya adalah terjadi mikroalbuminuria.^{31,34}

Penelitian M. Nannipieri dkk (responden penderita DM tipe 2) menunjukkan bahwa penderita DM dengan mikroalbuminuria terjadi peningkatan jumlah albumin yang menembus ke ekstrasvaskuler, berbeda secara bermakna dengan kelompok kontrol maupun normoalbuminuria ($p = 0,0001$).³⁵

Meningkatnya produksi AGE menyebabkan penurunan elastisitas dinding pembuluh darah (arteriosklerosis) dan terikatnya protein plasma dalam membrana basalis mengakibatkan penebalan dinding serta penyumbatan vaskuler.

II.5.2. Gangguan hemodinamik

Manifestasi klinik akibat gangguan hemodinamik berupa meningkatnya *glomerular filtration rate* (GFR) dan ekskresi protein. Glukosa hasil filtrasi direabsorpsi oleh tubulus dan sekaligus membawa natrium, bersamaan dengan efek insulin (eksogen pada IDDM dan endogen pada NIDDM) merangsang reabsorpsi tubuler natrium, menyebabkan volume ekstrasel meningkat sehingga terjadilah hiperfiltrasi. Pada diabetes arteriole eferen lebih sensitif terhadap pengaruh angiotensin II dibanding arteriole aferen.³⁴

II.5.3 Perubahan viskositas darah dan fungsi trombosit

Akibat diabetes mellitus akan terjadi penurunan produksi prostasiklin (vasodilator dan *antiplatelet aggregating agent*), serta aktivator-aktivator fibrinolisis dan peningkatan produksi *thromboxane A2* (vasokonstriktor dan *platelet aggregating agent*). Hal ini memacu terbentuknya trombus dan menyumbat vaskuler.

Trombosit penderita diabetes memiliki sifat lebih sensitif untuk mengalami agregasi akibat rangsang dari *adenosin di-phosphat* (ADP), adrenalin atau kolagen, dan terbukti ada korelasi antara kenaikan sensitivitas trombosit tersebut dengan kejadian komplikasi vaskuler. Viskositas plasma darah meningkat dan deformabilitas eritrosit menurun sehingga mengakibatkan hambatan aliran darah dan kenaikan tekanan hidrostatik intravaskuler.^{31,36}

II.6 Patofisiologi Stroke Iskemik

II.6.1 Aliran darah otak sehat

Otak merupakan suatu organ, sangat memerlukan aliran darah secara terus menerus, dalam jumlah yang secara proporsional jauh lebih tinggi daripada organ tubuh lain. Untuk menjamin suplai darah supaya konstan, otak disuplai oleh dua pasang pembuluh darah yaitu sistim karotis dan vertebrobasilaris yang membentuk suatu jaringan anastomosis sehingga

kekurangan dari satu tempat dapat segera ditambah dari tempat lain. Disamping itu terdapat juga kemampuan autoregulasi baik terhadap perubahan tekanan darah, perubahan kadar oksigen dan karbondioksida maupun autoregulasi regional pada substansi otak itu sendiri untuk dapat tetap mempertahankan jumlah aliran darah ke otak.^{37,38}

Aliran darah ke otak dipengaruhi oleh tiga faktor :

1. Tekanan untuk memompakan darah dari sistim arteri kapiler ke sistim vena.
2. Tahanan pembuluh darah otak.
3. Viskositas darah dan koagulasinya.

Ketiga faktor ini saling mempengaruhi untuk terjadinya stroke iskemik.

II.6.2 Iskemik Otak

Iskemik otak terjadi akibat aliran darah terhenti, sehingga menyebabkan neuron dan sel-sel lain kekurangan glukosa dan oksigen. Kecepatan otak rata-rata memetabolisir oksigen adalah $165 \mu\text{mol}/100 \text{ gram}/\text{menit}$ atau $3,5 \text{ ml}/100 \text{ gram}/\text{menit}$. Kecepatan otak untuk memetabolisir glukosa adalah $30 \mu\text{mol}/100 \text{ gram}/\text{menit}$ atau $5 \text{ mg}/100 \text{ gram}/\text{menit}$. Metabolisme glukosa terjadi di mitokondria dan menghasilkan fosfat berenergi tinggi seperti ATP dan ADP. Dalam keadaan normal sekitar $1/3$ dari kandungan oksigen dan $1/10$ dari kandungan glukosa diantarkan ke otak.^{37,38}

Bila terjadi penurunan suplai darah ke otak diatasi dengan memetabolisir lebih banyak glukosa dan oksigen yang tersedia. Pada keadaan normal terbentuk juga sedikit asam laktat akibat glikolisis. Pada kondisi hipoksia glukosa yang ada diuraikan secara anaerobik dan menghasilkan energi yang lebih sedikit dan asam laktat yang lebih banyak. Hal ini secara potensial berbahaya bagi otak.

Secara biokimia perubahan yang terjadi pada keadaan hipoksia :³⁷

1. Pengurangan terus menerus ATP yang diperlukan untuk metabolisme sel. Bila aliran darah dan ATP tidak segera dipulihkan akan terjadi nekrosis. Otak hanya dapat bertahan tanpa penambahan ATP baru selama beberapa menit saja.

2. Penimbunan glutamat aspartat disertai dengan rusaknya keseimbangan ion.
3. Penimbunan asam laktat sebagai hasil metabolisme anaerob.
4. Rusaknya perimbangan asam basa dan pompa ion karena kurang tersedia energi yang diperlukan untuk menjalankan pompa ion, menyebabkan terjadi depolarisasi anoksik disertai penimbunan glutamat dan aspartat.
5. Kekurangan ion K, dan ion Na serta Ca masuk akibat depolarisasi anoksik ini, disertai masuknya air sehingga menimbulkan edema dan kerusakan sel.

Secara garis besar stroke iskemik disebabkan oleh tiga faktor, yaitu pembuluh darah (vaskuler), jantung dan substrat darah. Salah satu faktor terpenting adalah aterosklerosis.

Terdapat dua proses yang menimbulkan stroke iskemik akibat aterosklerosis, yaitu trombosis, dengan cara arteri-arteri besar tersumbat, khususnya arteri karotis interna, arteri serebri media, arteri basilaris. Meskipun dapat juga mengenai arteri-arteri kecil seperti terjadi pada stroke lakuner, vena-vena atau sinus venosa intrakranial. Proses lain melalui emboli, terjadi bila arteri serebral mendadak tersumbat oleh trombus dari jantung, arkus aorta atau arteri-arteri besar lain. Emboli dari jantung merupakan penyebab sekitar 20% dari stroke iskemik dengan 40% penyebab kardiogenik tidak diketahui.²

II.6.3 Aterogenesis

Sebagaimana telah diungkapkan diatas stroke iskemik terjadi disebabkan oleh trombus yang mengganggu aliran darah ke otak. Proses terbentuknya trombus dianggap diawali dengan kerusakan endotel pembuluh darah akan menyebabkan terjadinya aterosklerosis.

Terdapat empat macam teori yang dikembangkan dalam menjelaskan terbentuknya aterosklerosis.³⁹

1. Teori lipid : Plasma terutama kolesterol dan lipoprotein terlibat dalam tiga tahapan yaitu meningkatnya transpor plasma lipoprotein dari darah ke dinding arteri,

penumpukan lipid di dinding arteri dan kurangnya evakuasi lipid dari dinding ke luar.

2. Teori *response to injury* : Kerusakan endotel pembuluh darah memudahkan agregasi trombosit, dan merangsang migrasi dan proliferasi sel otot polos.
3. Teori mesenchymal : Sel dinding pembuluh darah ini, mesenchym, merupakan titik tangkap faktor resiko atas proses aterogenesis, seperti kerusakan serta pembentukan yang terus menerus.
4. Teori mutagen/ transformasi : Ateroma terjadi oleh karena proliferasi tunggal sel otot polos. Perubahan ini karena efek mutagen (virus, karsinogen, dan sebagainya) dan berkembang dipengaruhi oleh faktor resiko.

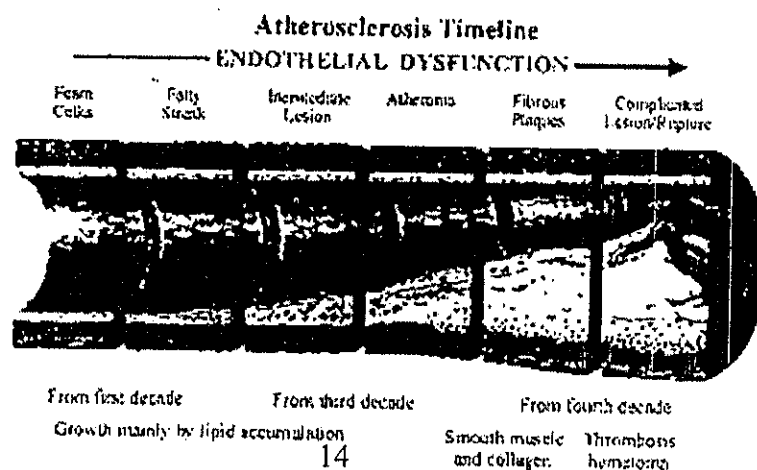
Pada umumnya teori *response to injury* merupakan penggabungan dari teori lain, lebih banyak mendapat dukungan dan dipakai banyak penulis.

Secara histopatologik ateriosklerosis dibedakan berdasar tingkat penyakit. Yaitu:³⁹

1. Lesi awal (*fatty streak* dengan mikrotrombi)
2. Lesi lanjut (fibrosis, plak ateroma, ateriosklerotik)
3. Lesi komplikata (ulserasi, kalsifikasi dan perdarahan yang menyebabkan stroke, gangren, aneurisma serta infark)

Perjalanan ateriosklerosis dari lesi awal ke lesi komplikata dapat dilihat pada gambar berikut

(gb.4) ⁴⁰



II.6.4 Trombosis

Trombosis adalah pembentukan bekuan platelet atau fibrin di dalam darah dapat menyumbat pembuluh darah vena atau arteri dan menyebabkan iskemia dan nekrosis jaringan lokal. Trombus ini dapat terlepas dari dinding pembuluh darah dan disebut tromboemboli.⁴¹

Trombosis merupakan hasil perubahan dari satu atau lebih komponen utama hemostasis yang meliputi faktor koagulasi, protein plasma, aliran darah, permukaan vaskuler, dan konstituen seluler terutama platelet dan sel endotel. Ada tiga faktor utama menentukan tempat, komposisi dan ukuran trombus yang dikenal dengan trias Virchow:⁴¹

1. Faktor mekanik : aliran
2. Perubahan dinding pembuluh darah
3. Perubahan konstitusi darah

Perubahan tersebut dapat menyebabkan trombosis pada pembuluh darah vena, arteri atau pembuluh darah perifer. Pada trombosis vena faktor yang terpenting adalah stasis hiperkoagulabilitas, sedang pada trombosis arteri faktor yang terpenting adalah kelainan pada dinding pembuluh darah. Trombosis terjadi oleh karena ketidakseimbangan antara trombogenik dan mekanisme proteksi.⁴¹

Faktor trombogenik terdiri dari :

1. Kerusakan sel endotel, menyebabkan senyawa protrombotik dilepaskan dan senyawa anti trombotik menurun. Hal ini merangsang adhesi trombosit melalui sekresi faktor von Willebrand dan *platelet activating factor* (PAF) dan melepaskan senyawa protrombotik lain seperti endothelin, tromboksan A2 dan PAI-1, dan mengaktifasi plasminogen aktifator.
2. Aktivasi trombosit.
3. Aktivasi sistim koagulasi.
4. Inhibisi fibrinolisis.
5. Stasis.

Faktor proteksi terdiri dari :

1. Sifat non trombogenik dari sel endotel normal

Sel endotel normal bersifat tromboresisten karena ada senyawa antitrombotik, seperti nitrik oksida (NO), prostasiklin (PGI₂), ADPase dan tPA. Nitrik Oksida dapat menghambat adhesi dan agregasi trombosit, menurunkan adhesi monosit pada endotel.

2. Pembatasan pembentukan trombus dengan stimulasi faktor antitrombotik (anti trombin III, aktivasi protein C, sistem fibrinolisis, sintesa prostaglandin dan vasodilatasi).

II.7 Stroke Iskemik dengan mikroalbuminuria

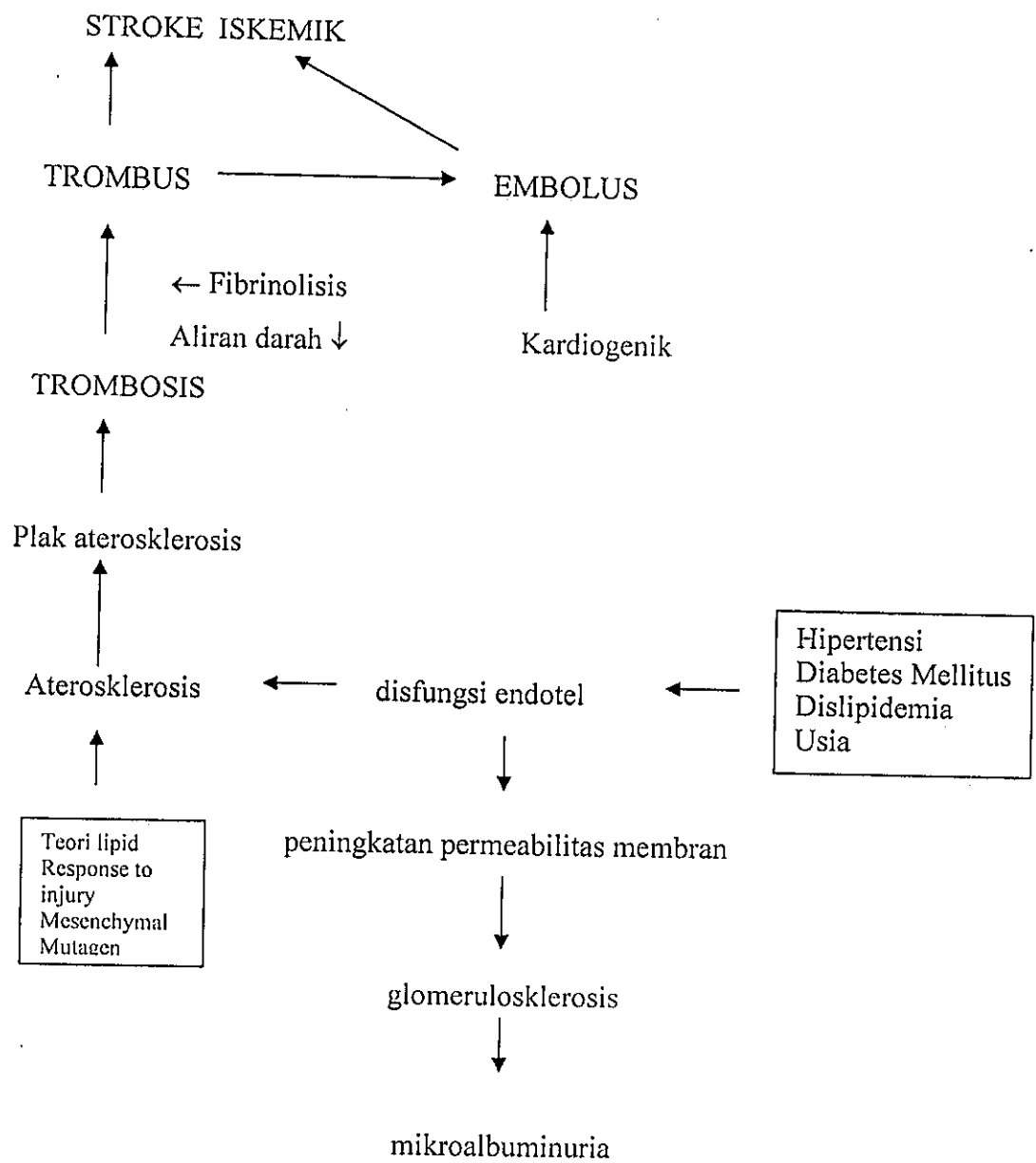
Stroke iskemik merupakan jenis stroke yang paling banyak. Dikatakan $\pm 80\%$ sebagai akibat perubahan arteriotrombotik pada pembuluh darah besar maupun karena penyakit pada pembuluh darah kecil.⁴² Proses terbentuknya trombus dianggap diawali dengan kerusakan endotel pembuluh darah yang menyebabkan terjadi aterosklerosis. Aterosklerosis secara dini ditandai dengan disfungsi endotel yang berkorelasi dengan peningkatan faktor von Willebrand. Selain terjadi di otak dan jantung, aterosklerosis dapat terjadi pula di glomerulus ginjal, dimana disfungsi endotel menyebabkan peningkatan permeabilitas membran dengan akibat protein/ albumin menembus membran glomerulus.^{3,4} Dengan demikian dapat diasumsikan untuk melihat disfungsi endotel di otak yang dihubungkan dengan peningkatan permeabilitas membran dapat dilakukan dengan cara melihat peningkatan permeabilitas membran di ginjal dengan pemeriksaan mikroalbuminuria. Agrawal dkk dari penelitiannya pada 11.343 pasien hipertensi dengan menggunakan pemeriksaan mikroalbuminuria metode kualitatif mendapatkan 25% menderita penyakit jantung koroner, 17% hipertrofi ventrikel kiri, 5% stroke dan 6% penyakit vaskuler perifer.⁴³

Deckert (1992) menyatakan pendapat tentang korelasi antara mikroalbuminuria dengan proses aterosklerosis melalui adanya kemiripan antara sel mesangial glomerulus dan sel myomedial arteri. Keduanya mempunyai sifat kontraktile. Pada pasien dengan mikroalbuminuria terjadi proliferasi sel mesangial pada glomerulus dan sel myomedial pada

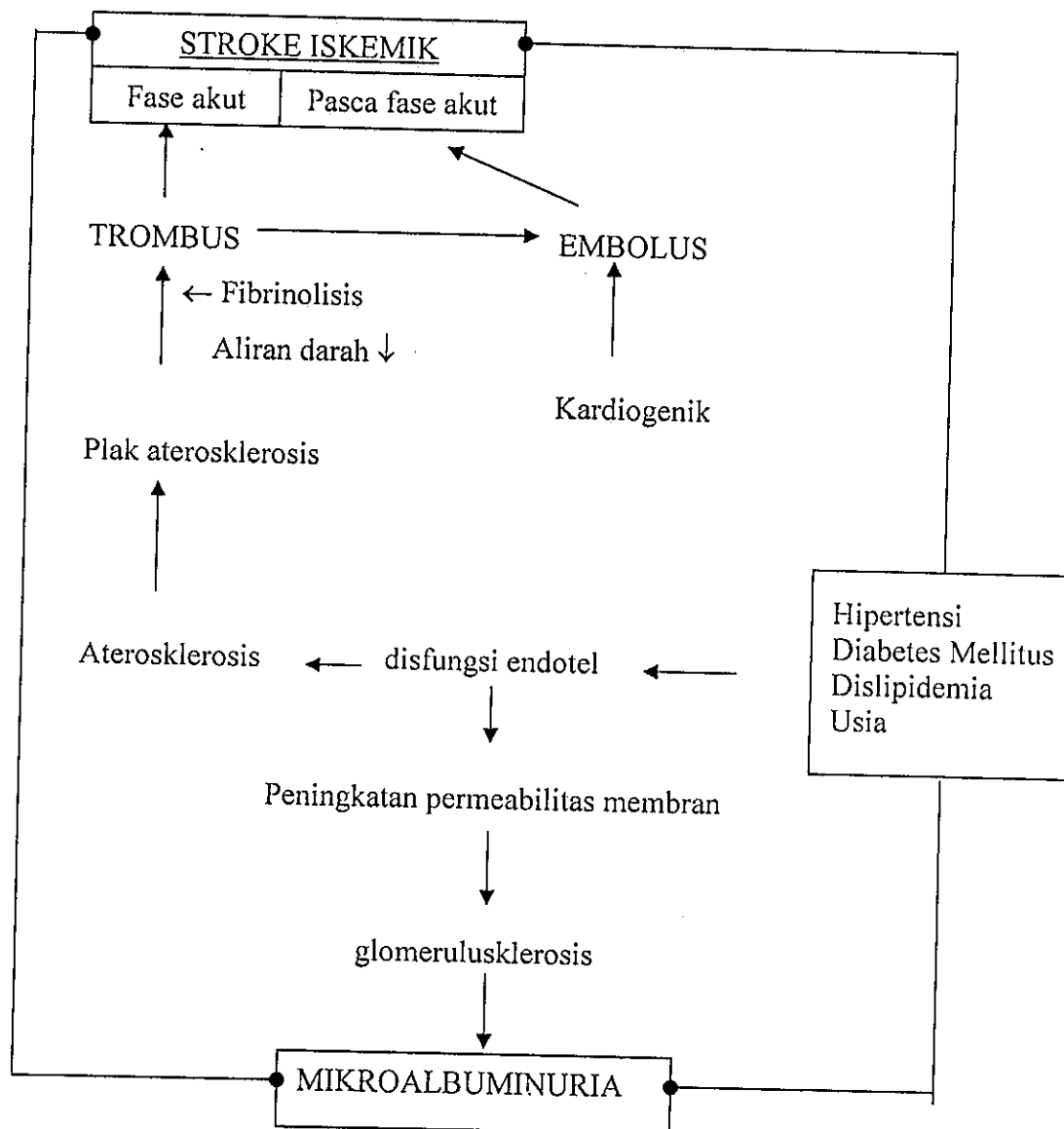
dinding arteri. Sel-sel tersebut mensintesis kolagen IV, laminin, fibronectin dan heparan sulfat proteoglikan (HSPG). HSPG merupakan kunci kebocoran albumin lewat glomerulus dan proses aterosklerosis, yang dibuktikan dengan suntikan antibodi monoklonal terhadap HSPG yang dapat menimbulkan mikroalbuminuria dalam beberapa detik. Shimamura dan Spiro (1987) mendapatkan berkurangnya densitas HSPG hingga 50% di glomerulus pasien dengan mikroalbuminuria dan penurunan ini juga terjadi pada pembuluh darah besar manusia.

Jan Lambert dkk (1998) dari penelitiannya mendapatkan hubungan yang signifikan antara mikroalbuminuria dan ketebalan dinding tunika intima-media arteri karotis, yang kemungkinan hal ini menjelaskan pula mekanisme antara mikroalbuminuria dan stroke aterotrombotik.

II.8 KERANGKA TEORI



II.9. KERANGKA KONSEP



BAB III

METODOLOGI

III.1. JENIS DAN RANCANGAN PENELITIAN

Penelitian ini adalah penelitian observasional prospektif.

III.2. KELOMPOK SUBYEK

III.2.1. Kriteria Inklusi

- Semua penderita stroke iskemik yang dirawat di RS Dr. Kariadi Semarang dengan onset < 3 hari
- Penderita dengan riwayat *Transient Ischaemic Attack*
- CT Scan : gambaran hipodens
- EKG : dalam batas normal

III.2.2. Kriteria Eksklusi

- Stroke ulang
- Penderita stroke dengan kelainan jantung (atrial fibrilasi, infark miokard akut), demam, infeksi saluran kemih, gangguan fungsi ginjal

III.3. POPULASI DAN JUMLAH SAMPEL

$$N = \frac{(Z_{1-\alpha/2})^2 \times P(1-P)}{d^2}$$

$$N = \frac{(1,96)^2 \times 0,8 \times 0,2}{(0,1)^2} = 61$$

$$N = \text{Jumlah sampel}$$

$$(Z_{1-\alpha/2})^2 = \text{Tingkat kepercayaan 95\%} = (1,96)$$

$$P = \text{Perkiraan proporsi populasi (80\%)}$$

$$d = \text{Tingkat kesalahan yang dibolehkan 10\%}$$

III.4. HIPOTESIS PENELITIAN

Terdapat perbedaan antara kadar albuminuria fase akut dan pasca fase akut stroke iskemik dan terdapat hubungan dengan beberapa faktor risiko .

III.5. DEFINISI OPERASIONAL

NO	VARIABEL	DEFINISI OPERASIONAL	INSTRUMEN	KATEGORI
1.	Stroke iskemik	Gangguan peredaran darah otak yang timbul secara mendadak atau secara cepat, timbul gejala dan tanda yang sesuai dengan daerah fokal diotak yang terganggu. Dibuktikan dengan adanya gambaran hipodens pada CT Scan kepala, diambil setelah hari pertama onset.	CT Scan merek HITACHI	Infark/ Perdarahan
2.	Hipertensi	Kenaikan tekanan darah dengan tekanan sistolik > 140mm Hg dan diastolik > 90 mm Hg disertai atau tanpa disertai retinopati hipertensi.	- Tensimeter Merek NOVA - Funduskopi Merek Keeler	Numerik
3.	Diabetes mellitus	Kenaikan kadar gula darah berupa gula darah puasa ≥ 140 mg/dl disertai atau tanpa disertai retinopati diabetika.	- Laboratorium - Funduskopi	Numerik
4.	Dislipidemi	Kadar kolesterol total > 200 mg/dl dan atau kolesterol LDL > 135 mg/dl dan atau trigliserida > 200 mg/dl.	Laboratorium	Numerik
5.	Usia	Ditentukan dengan identitas diri	Kuesioner	Tahun
6.	Infeksi saluran kemih	sedimen leukosit urin wanita > 10/lpb dan laki – laki > 5/lpb disertai atau tanpa disertai keluhan disuri	- Laboratorium - Kuesioner	Ya/ tidak Numerik
7.	Kelainan jantung	Kelainan yang dimaksud berupa fibrilasi atrium atau akut miokard infark yang dibuktikan dengan elektrokardiogram	Elektrokardiografi	Ya/ tidak
8.	Mikroalbuminuria	Kadar albuminuria dalam urin yang diambil dengan cara urin tampung 24 jam pada hari ke-3 onset (dalam fase akut) dan hari ke-10 onset (dalam pasca fase akut), dinyatakan mikroalbuminuria bila nilai 30–300mg/24 jam	Laboratorium	Numerik

III.6. PROSEDUR PENELITIAN

Penderita stroke yang dirawat di Rumah Sakit Dokter Kariadi Semarang yang memenuhi kriteria inklusi dan bersedia mengikuti penelitian sebagai sample, dilakukan anamnesis dan pemeriksaan tekanan darah oleh peneliti dan diperiksa kadar gula darah puasa, kolesterol, kolesterol LDL dan trigliserida sesuai standar laboratorium RS Dr. Kariadi Semarang. Pemeriksaan CT Scan kepala dilakukan di bagian radiologi dan hasil dibaca oleh

radiolog. Pemeriksaan EKG dilakukan ditempat pasien dirawat dan dibaca oleh bagian Ilmu Penyakit Dalam dan atau peneliti. Pemeriksaan mikroalbuminuria dilakukan dua kali dengan selang waktu satu minggu dengan menggunakan urin tampung 24 jam , diperiksa di laboratorium Prodia Semarang. Penentuan ada tidaknya retinopati hipertensi dan retinopati diabetika dilakukan oleh residen Ilmu Penyakit Mata.

III.7. ANALISIS DATA

Data yang diperoleh, ditabulasi dan dianalisa secara deskriptif. Untuk menilai perbedaan albuminuria pada fase akut dan pasca fase akut dilakukan dengan uji **Wilcoxon Signed Ranks Test**. Variabel-variabel bebas : hipertensi, diabetes mellitus, usia, dislipidemia, dilakukan uji statistik dengan korelasi **Kendall's tau**.

III.8. JADWAL PENELITIAN

	Juli – Okt 2002	Nov 2002 – Juni 2003	Juli – Nov 2003	Des 2003
Pembuatan proposal	_____			
Pengumpulan data		_____		
Analisa data			_____	
Penyajian data				_____

BAB IV

HASIL PENELITIAN

IV.1. Gambaran Umum

Dalam kurun waktu 8 bulan (Nopember 2002 sampai dengan Juni 2003) dibangsal IRNA B1 Saraf telah dirawat 142 pasien Stroke Non Hemoragik, yang terdiri dari 79 laki-laki (55,6%) dan 63 perempuan (44,4%). Dari jumlah tersebut setelah dilakukan pengkajian ulang didapatkan 58 sampel.

Didapatkan rata-rata umur dari 58 sampel adalah 57,32 dengan umur termuda 40 tahun dan tertua 78 tahun. Rata-rata kadar albuminuria fase akut 89,7155 dan kadar albuminuria pada pasca fase akut 93,3707, dengan tes Wilcoxon Signed Ranks didapatkan perbedaan yang tidak bermakna (Sig.0,304).

Hasil penelitian selengkapnya ditampilkan dalam tabel dibawah ini :

Tabel 1 Karakteristik variabel-variabel penelitian

	N	Minimum	Maksimum	Mean	SD
Umur	58	40,00	78,00	57,3276	9,99366
Tekanan darah Sistolik	58	120,00	230,00	158,2759	23,18029
Tekanan darah Diastolik	58	60,00	130,00	94,2241	14,59397
Kadar Gula darah puasa	58	72,00	247,00	108,7069	34,01084
Kadar Kolesterol	58	99,00	309,00	192,5345	47,30981
Kadar Kolesterol LDL	58	56,00	209,00	127,9500	37,06008
Kadar Triglicerida	58	25,00	442,00	138,8621	70,38626
Kadar albuminuria fase akut	58	0,50	283,00	89,7155	85,81647
Kadar albuminuria pasca fase akut	58	0,50	311,00	93,3707	89,16142
Selisih albuminuria fase akut-pasca fase akut	58	-81,00	70,00	-3,6552	21,93255
Valid N (listwise)	58				

Tabel 2 Ketidakbermaknaan kadar albuminuria diperjelas dengan hasil uji Wilcoxon Signed Ranks Test

	Kadar albuminuria pasca fase akut-kadar albuminuria fase akut
Z	-1,028
Asymp.Sig. (2- tailed)	0,304

Tabel 3 Kemaknaan variabel-variabel yang diuji dengan tes One-Sample Kolmogorov-Smirnov

	Umur	Kadar Gula darah puasa	Tekanan darah Sistolik	Tekanan darah Diastolik	Kadar Kolesterol	Kadar Kolesterol LDL	Kadar Trigliserida	Kadar albuminuria fase akut	Kadar albuminuria pasca fase akut
N	58	58	58	58	58	58	58	58	58
Normal Parameters ^{a,b}	Mean	108,7069	158,2759	94,2241	192,5345	127,9500	138,8621	89,7155	93,3707
	Std.	34,01084	23,18029	14,59397	47,30981	37,06008	70,38626	85,81647	89,16142
Dev	0,106	0,222	0,191	0,174	0,071	0,085	0,166	0,195	0,192
Most Extreme Absolute Differences Positive	0,081	0,222	0,191	0,174	0,071	0,085	0,166	0,195	0,192
	-0,106	-0,158	-0,077	-0,137	-0,43	-0,071	-0,123	-0,149	-0,149
	0,809	1,689	1,456	1,323	0,539	0,649	1,263	1,485	1,464
Kolmogorov-Smirnov Z	0,529	0,007	0,029	0,060	0,933	0,793	0,082	0,024	0,028
Asymp.Sig.(2-tailed)									

Tabel 4. Hubungan antara albuminuria dengan beberapa faktor risiko stroke yang diuji dengan Kendall's tau-b Correlation

	Kadar albuminuria fase akut	Umur	Tekanan darah Sistolik	Tekanan darah Diastolik	Kadar Gula Darah	Kadar Kolesterol	Kadar Kolesterol LDL	Kadar Trigliserida
Kadar albuminuria fase akut	Correlation Coefficient Sig. (2-tailed) N	-0,043 0,643 58	0,319** 0,001 58	0,329** 0,001 58	0,172 0,059 58	-0,021 0,819 58	-0,058 0,519 58	-0,034 0,707 58
Umur	-0,043 0,643 58	1,000 - 58	0,064 0,505 58	-0,081 0,412 58	-0,082 0,375 58	-0,073 0,424 58	-0,027 0,768 58	-0,062 0,493 58
Tekanan darah Sistolik	0,319** 0,001 58	0,064 0,505 58	1,000 - 58	1,000 - 58	0,003 0,972 58	-0,003 0,973 58	0,034 0,719 58	-0,099 0,301 58
Tekanan darah Distolik	0,329** 0,001 58	-0,081 0,412 58	0,615** 0,000 58	0,003 0,972 58	1,000 - 58	0,167 0,067 58	-0,047 0,630 58	-0,036 0,710 58
Kadar Gula Darah Puasa	0,172 0,059 58	-0,082 0,375 58	-0,009 0,924 58	-0,003 0,973 58	0,167 0,067 58	1,000 - 58	0,076 0,401 58	0,246** 0,007 58
Kadar Kolesterol	-0,021 0,819 58	-0,073 0,424 58	0,057 0,550 58	-0,047 0,630 58	0,076 0,401 58	0,637** 0,000 58	0,637** 0,000 58	0,299** 0,001 58
Kadar Kolesterol LDL	-0,058 0,519 58	-0,047 0,605 58	0,034 0,719 58	-0,036 0,710 58	0,255** 0,006 58	0,299** 0,001 58	1,000 - 58	0,159 0,079 58
Kadar Trigliserida	-0,034 0,707 58	-0,060 0,514 58	-0,099 0,301 58	-0,099 0,301 58	-	-	0,159 0,079 58	1,000 - 58

** Correlation is significant at the 0,01 level (2-tailed)

BAB V

PEMBAHASAN

Mikroalbuminuria berasosiasi dengan peningkatan risiko morbiditas dan mortalitas renal dan kardiovaskular pada pasien diabetes, hipertensi, populasi umum dan usia lanjut.² Penyebab pasti yang mendasari mekanisme ini belum diketahui. Beberapa peneliti menduga kebocoran albumin glomerular ini merefleksikan vaskulopati kapiler akibat proses aterosklerosis menyeluruh. Hilangnya integritas endotel secara umum akan meningkatkan kebocoran molekul-molekul aterogenik transvaskuler.^{45,46,47} Disfungsi sistem koagulasi dan fibrinolitik juga telah diperkirakan sebagai jalur penghubung antara mikroalbuminuria dengan penyakit kardiovaskuler.^{46,47}

Pada subyek penelitian ini didapatkan albuminuria fase akut adalah $89,71 \pm 85,81$ mg/dl dan albuminuria pasca fase akut $93,37 \pm 89,16$ mg/dl yang kemudian dilakukan uji Wilcoxon Signed Ranks Test dan didapatkan perbedaan yang tidak bermakna.

Perbedaan yang tidak bermakna ini kemungkinan menandakan belum terjadinya perbaikan disfungsi endotel dalam waktu seminggu sesuai dengan pengambilan sampel yang dilakukan.

Subyek penelitian ini memiliki rata-rata umur $57,32 \pm 9,99$ tahun. Misbach J dkk dalam penelitiannya di 28 RS di seluruh Indonesia mendapatkan rata-rata umur penderita stroke $58,8 \pm 13,3$ tahun.⁴² Bila dibandingkan dengan penelitian White HD *et al* yang mendapatkan rata-rata umur penderita stroke adalah 65 tahun maka usia rata-rata subyek penelitian ini lebih muda.⁴⁴

Winocour *et al* pada penelitiannya terhadap orang Eropa dan Collins *et al* pada penduduk Nauru di Kepulauan Pasifik menunjukkan adanya hubungan langsung antara mikroalbuminuria dengan usia.⁴⁸ Sedangkan pada penelitian ini secara statistik tidak menunjukkan hubungan yang bermakna.

(Tabel 4). Hubungan antara usia dengan mikroalbuminuria tampaknya terkait dengan *compliance* arteri yang turun dan aterosklerosis.⁴⁶

Pada banyak penelitian ditemukan adanya kecenderungan tekanan darah yang lebih tinggi pada orang dengan mikroalbuminuria. Bukti ini didapatkan pada semua stadium hipertensi, baik yang berobat teratur, kadang-kadang atau yang tidak pernah berobat.⁴⁶ Terdapat perbedaan temuan yang dinyatakan oleh Parving dkk (1974) bahwa mikroalbuminuria didapatkan pada tekanan darah pasien yang tidak mendapat pengobatan yang adekuat. Pedrinelli *et al* dalam *review* tentang mikroalbuminuria tahun 2002 menarik kesimpulan bahwa meski kadar mikroalbuminuria sebanding dengan beratnya kenaikan tekanan darah sistolik, tekanan darah diastolik, dan *mean blood pressure*, baik yang diukur di klinik dengan sphigmomanometer atau dengan alat pengukur tensi ambulator selama 24 jam, namun cenderung menunjukkan asosiasi yang lebih kuat dengan tekanan darah sistolik daripada tekanan darah diastolik.⁴⁶ Meskipun begitu, data yang ada mendukung konsep adanya hubungan antara mikroalbuminuria dengan transmisi kenaikan tekanan glomerulus akibat kenaikan tekanan kapiler menyeluruh pada hipertensi.

Hasil penelitian ini menunjukkan tingkat korelasi yang lebih besar pada tekanan darah diastolik.(Tabel 4)

Pada sampel penelitian ini didapatkan rata-rata kadar gula darah puasa $108,70 \pm 34,01$ mg% dan secara statistik didapatkan hubungan yang tidak bermakna . Hal ini dimungkinkan hampir semua subyek penelitian bukan penderita diabetes, yaitu dengan didapatkannya kadar gula darah puasa dalam batas normal. Oleh karena pada keadaan normoglikemi, reduksi glukosa oleh enzim aldose reduktase akan menghasilkan sorbitol (*osmotic polyol*),dimana pembentukan sorbitol tersebut terbatas dan reaksi tersebut berlanjut dengan oksidasi menjadi fruktosa oleh pengaruh enzim sorbitol dehidrogenase. Sedang pada keadaan hiperglikemi, reaksi metabolisme untuk transformasi sorbitol menjadi fruktosa yang relatif lambat tidak mampu mengimbangi, sehingga sorbitol tertimbun dalam jaringan. Sorbitol intra sel tersebut

memiliki potensi osmotik dan diduga berperan dalam proses patogenesis mikroangiopati.³¹ Hal ini sesuai dengan penelitian Yudkin dkk yang menyatakan prevalensi mikroalbuminuria pada populasi non diabetes sebesar 5-10% dan menunjukkan hubungan yang lemah dengan umur dan glukosa darah.

Mikroalbuminuria diasosiasikan dengan peningkatan kolesterol total serum dan penurunan kolesterol HDL serum. Asosiasi yang paling konsisten ialah antara mikroalbuminuria dengan kolesterol HDL yang rendah. Hasil analisis studi AASK (*African American Study of Kidney*) bahkan menunjukkan kolesterol LDL sebagai prediktor albuminuria yang paling kuat.⁴⁷ Beberapa hipotesis mengenai hubungan mikroalbuminuria dengan dislipidemia diduga terkait dengan diet, berat badan, hilangnya protein lewat urin, peranan hiperlipidemia dalam glomerulosklerosis dan perjalanan penyakit ginjal.⁴⁹ Pada subyek penelitian ini didapatkan kadar kolesterol $192,53 \pm 47,30$ mg%, kadar kolesterol LDL $127,95 \pm 37,06$ mg%, kadar trigliserida $138,86 \pm 70,38$ mg% dan kemudian dilakukan uji statistik *Kendall's tau-b correlation* menunjukkan hubungan yang tidak bermakna. Kemungkinan ketidakbermaknaan ini disebabkan pengaruh obat anti dislipidemia yang pernah diminum sebelumnya (tidak diperhitungkan dalam kuesioner).

BAB VI

KESIMPULAN DAN SARAN

VI.1. Kesimpulan

VI.1.1. Tidak terdapat perbedaan antara albuminuria fase akut dan pasca fase akut stroke iskemik.

VI.1.2. Didapatkan hubungan yang bermakna antara tekanan darah sistolik maupun tekanan darah diastolik terhadap albuminuria.

VI.1.3. Tidak didapatkan hubungan yang bermakna antara umur, kadar kolesterol, kadar kolesterol LDL dan kadar trigliserida terhadap albuminuria.

VI.2. Saran

Diperlukan penelitian lebih lanjut dengan sampel yang lebih banyak dan waktu yang lebih lama dalam interval pengambilan sampel urin serta lebih dipertajam tentang kriteria inklusi dan operasional.

DAFTAR PUSTAKA

1. Guideline Stroke Seri Kedua. Pengendalian Faktor Risiko pada pencegahan sekunder stroke. Kelompok Studi Serebrovaskuler dan Neurogeriatri PERDOSSI.2001.
2. Kustiowati E. Trombosis di bidang Neurologi. Dalam Stroke Iskemik. Badan Penerbit Universitas Diponegoro Semarang. 2002: 40-3.
3. Phillip J, Murray P, Crocker J. The biology of disease. 2th ed. London. Blackwell Science Ltd, 1995 : 165–89.
4. Andi W, Marita K. Petanda Biokimia untuk disfungsi endotel. Forum Diagnosticum. Prodia. Diagnostic Educational Services. 1 : 1999.
5. Winocour DH. Microalbuminuria. BMJ 1992; 304 : 1196–7.
6. Mogensen CE. Microalbuminuria predicts clinical proteinuria and early mortality in maturity onset diabetics. N Engl J Med 1984; 310 :66.
7. Borch – Johnsen K et al. Urinary albumin excretion. An independent predictor of ischemic heart disease. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1999; 19 : 1992–7.
8. Roine I. Microalbuminuria : an index if severity in childhood meningitis. Pediatr Infect Dis J 1993; 12 : 584–8.
9. Pedersen LM, Nordin H, Svensson B, Bliddal H. Microalbuminuria in patient with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 1995; 54 : 189–92.
10. Mahmood N, Stinson J, O' Connell M, Feeley J, Weir GD, Kelleher D. Microalbuminuria : a disease activity marker for inflammatory bowel disease. Gut 1993; 34 : S24.
11. Shearman CP, Gosling P, Walker KJ. Is low level proteinuria a predictor of severity in acute pancreatitis . J Clin Pathol 1989; 42: 1132–5.
12. Palister I, Gosling P, Alpar K, Bradley S. Prediction of post traumatic adult respiratory distress syndrome by albumin excretion rate eight hours after admission. J Trauma 1997; 42 : 1056–61.
13. Smith FCT, Gosling P, Sanghera K, Green MC, Paterson IS, Shearman CP. Microproteinuria predicts the severity of systemic effects of reperfusion injury following infrarenal aortic aneurysm surgery. Ann Vasc Surg 1994; 8 : 1-5.
14. Gosling P, Hughes EA, Reynolds TM, Fox JP. Microalbuminuria is an early response following acute myocardial infarction. Eur Heart J 1991; 12 : 508–13.
15. Sowers JR et al : Diabetes, hypertension, and cardiovascular disease. An Update. Hypertension 2001; 37 : 1053–9.

16. Sutikno. Mikroalbuminuria sebagai faktor prediktor kejadian risiko kardiovaskuler. Simposium Mikroalbuminuria : indikator, prediktor atau faktor risiko. Semarang. Badan Penerbit Universitas Diponegoro, 2002 : 1–2.
17. Wilson LM. Fungsi ginjal normal. Dalam : Price SA, Wilson LM ed. Patofisiologi. Terjemahan Peter A. Ed 4. Jakarta. EGC, 1995 : 770–89.
18. Madsen KM. Anatomi ginjal. Dalam : Tischer CC, Wilcox CS. Nefrologi. Ed 3. Jakarta. EGC, 1997 : 1–14.
19. Husein A. Anatomi dan fisiologi ginjal. Dalam : Husein A, Taralan T, Partini PT. Nefrologi anak. Jakarta. Balai penerbit FKUI, 1993 : 1–6.
20. Schriener GF, Kissane JM. The Urinary system. In : Kissane JM ed. Anderson's pathology. Toronto. The CV Mosby Co, 1990 : 804–7.
21. Whelton A, Watson A, Rock RC. Nitrogen metabolites and renal function. In : Burtis CA, Aswood ER ed. Tietz fundamentals of clinical chemistry. 4th ed. Philadelphia. WB Saunders Co, 1996 : 569–92.
22. de Wardener HE. The kidney. Edinburgh : Churchill Livingstone, 1985 : 49–50.
23. Waller KV, Ward KM, Maken JD, Wismatt DKJ. Current concepts in proteinuria. Clin Chem 1989; 35 : 755–65.
24. Deen WM, Myers BD, Brenner BM. The glomerular barrier to macromolecules : theoretical and experimental considerations. In : Brenner BM, Stein JA, eds. Nephrotic Syndrome. New York : Churchill Livingstone, 1982 : 8–9.
25. Park CH, Maack T. Albumin absorption and catabolism by isolated perfused convoluted tubules of the rabbit. J Clin Invest 1984; 73 : 767–77.
26. Gosling P, Beevers DG. Urinary albumin excretion in the general population. Clin Sci 1989; 76 : 39–42.
27. West JN, Gosling P, Dimmit SB, Littler WA. Non diabetic microalbuminuria in clinical practice and its relationship to posture, exercise and blood pressure. Clin Sci 1991; 81 : 373–7.
28. Toto RD. Use of ACE inhibitor in human and expanding indication. www.hdcn.com.
29. Drowkin LD, Shemin DG. The Role of Hypertension in Progression of Chronic Renal Disease. www.hdcn.com.
30. Heidland A, Gerabek W, Sebekova K, Franz Volhard and Fahr : achievement and controversies in their research in renal disease and hypertension. Journal of Hypertension, 2001; 15 : 5–16.
31. Darmono. Status glikemi dan komplikasi vaskuler dari diabetes mellitus. Dalam : Poerjoto P, Sugiri, Sutikno (ed). Pendidikan Kedokteran Berkelanjutan keII Ilmu Penyakit Dalam. BP UNDIP. 1997: 85–96.

32. Gall MA. Prevalence of micro and macroalbuminuria, arterial hypertension, retinopathy and large vessel disease in European type 2 (non insulin dependent) diabetic patient. *Diabetologia* 1991; 34: 655-61.
33. Savage, Estacin RD, Jeffers B, Schrier RW. Urinary albumin excretion as a predictor of diabetic retinopathy, neuropathy, and cardiovascular disease in NIDDM. *Diabetes Care* 1996; 19(11): 1243-8.
34. Viberti GC, Walker DJ, Pinto J. Diabetic nephropathy. In: Alberty KGMM,eds. *International textbook of diabetes mellitus*. Vol 2. John Wiley & Sons. Chichester,1992.
35. Nannipieri M,et al. Increased transcapillary escape rate of albumin in microalbuminuric tipe II diabetic patient. *Diabetes Care*, vol 18. 1995 : 1-9.
36. American Diabetes Association. Diabetic nephropathy. *Diabetes Care*. Vol 20, supl1.1997 : 24-30.
37. Warlow CP, et al. *Stroke a practical guide to management*. Oxford. Blackwell science. 1996.
38. Hutchinson and Acheson. *Stroke, natural history, pathology and surgical treatment*. Saunders. 1975.
39. Djokomoeljanto,R. *Patofisiologi Aterosklerosis*. Konggres Nasional III PERKENI. Badan Penerbit Universitas Diponegoro. Semarang. 1993: 281-97.
40. Pepine,CJ. The Effect of Angiotensin Converting Enzyme Inhibition on Endothelial Dysfunction : Potential Role in Myocardial Ischemia. *The American Journal of Cardiology*, Nov. 1998; 82: 235-75.
41. Benavente O, Hart RG, Sherman DG. Primary Prevention of Transient Ischemic Attack and Thromboembolic Stroke. In *Cardiovascular Thrombosis : Thrombocardiology and Thromboneurology*, 2nd ed, Verstraete M, Fuster V, Topol EJ,eds. Philadelphia : Lippincott-Raven.
42. Misbach J. *Penatalaksanaan stroke emboli : Pengalaman di Indonesia*. Simposium Nasional I Otak dan jantung. Jakarta 4 Agustus 1999 : 19-25.
43. Aggrawal B, Berger A, Wolf K, Luft FC. Microalbuminuria screening by reagent strip predicts cardiovascular risk in hypertension. *J Hypertens* 1996; 14 : 223-8.
44. White DH, Simes J, Anderson N. Pravastatin Therapy and the Risk of Stroke in The *New England Journal of Medicine*. Vol 343:317-26.
45. Jensen JS. Microalbuminuria and the risk of atherosclerosis. *Danish Med Bull* 2000; 47:63-78.
46. Pedrinelli R, Dell'Omo G, Di Bello V, *et al*. Microalbuminuria, an integrated marker of cardiovascular risk in essential hypertension. *J Human Hypertens*. 2002; 16:79-89.

47. Garg J, Bakris GL. Microalbuminuria: marker of vascular dysfunction, risk factor for cardiovascular disease. *J Vasc Med* 2002; 7:1-9.
48. Winocour PH, Marshall SM. Microalbuminuria. *Biochemistry, epidemiology and clinical practice*. New York, Cambridge University Press, 1988:40-150.
49. Bianchi S, Bigazzi R, Campese VM. Microalbuminuria in essential hypertension: significance, pathophysiology and therapeutic implications. *Am J Kidney Dis*. 1999; 34:973-95.